

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Metypred® 4 mg GALEN Tabletten
Metypred® 8 mg GALEN Tabletten
Metypred® 16 mg GALEN Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 Tablette enthält 4 mg/8 mg/16 mg Methylprednisolon.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Lactose-Monohydrat (siehe Abschnitt 4.4)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tabletten

Metypred 4 mg und 8 mg GALEN: Die Tabletten können in 4 gleiche Teile geteilt werden.

Metypred 16 mg GALEN: Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

Erkrankungen, die einer systemischen Therapie mit Glukokortikoiden bedürfen. Hierzu gehören je nach Erscheinungsform und Schweregrad zum Beispiel:

- rheumatische Gelenkerkrankungen:
 - Aktive rheumatoide Arthritis mit schweren progredienten Verlaufsformen, z.B. schnell destruierend verlaufende Form und/oder extra-artikuläre Manifestationen
 - Juvenile idiopathische Arthritis mit schwerer systemischer Verlaufsform (Still-Syndrom) oder mit lokal nicht beeinflussbarer Iridozyklitis
- Bronchial- und Lungenkrankheiten:
 - Asthma bronchiale, gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren
 - akute Exazerbation einer COPD, empfohlene Therapiedauer bis zu 10 Tagen
 - interstitielle Lungenerkrankungen wie akute Alveolitis, Lungenfibrose, zur Langzeittherapie chronischer Formen der Sarkoidose in den Stadien II und III (bei Atemnot, Husten und Verschlechterung der Lungenfunktionswerte)
- Erkrankungen der oberen Luftwege:
 - schwere Verlaufsformen von Pollinosis und Rhinitis allergica, nach Versagen intranasal verabreichter Glukokortikoide
- Hautkrankheiten:
 - Erkrankungen der Haut und Schleimhäute, die aufgrund ihres Schweregrades und/oder Ausdehnung bzw. Systembeteiligung nicht oder nicht ausreichend mit topischen

Glukokortikoiden behandelt werden können. Dazu gehören:

- Allergische, pseudoallergische und infektaergische Erkrankungen: z.B. akute Urtikaria, anaphylaktoide Reaktionen
- Arzneimittellexantheme, Erythema exsudativum multiforme, toxische epidermale Nekrolyse (Lyell-Syndrom), Erythema nodosum, allergisches Kontaktekzem
- Vaskulitiden, z.B. Vasculitis allergica, Polyarteritis nodosa
- Autoimmunerkrankungen: z.B. Dermatomyositis, systemische Sklerodermie (indurative Phase), chronisch discoider und subakut cutaner Lupus erythematoses
- Blutkrankheiten/Tumorerkrankungen:
 - Autoimmunhämolytische Anämie
 - Prophylaxe und Therapie von Zytostatika-induziertem Erbrechen, Anwendung im Rahmen antiemetischer Schemata
- Magen-Darm-Erkrankungen:
 - Colitis ulcerosa
 - Morbus Crohn
- Substitutionstherapie:
 - Nebennierenrinden-Insuffizienz jeglicher Genese (z.B. M. Addison, adrenogenitales Syndrom, Adrenalektomie, ACTH-Mangel) jenseits des Wachstumsalters (Mittel der ersten Wahl sind Hydrocortison und Cortison)

Weiterhin können Metypred 4 mg/8 mg/16 mg GALEN Tabletten eingesetzt werden

- zur Immunsuppression nach Transplantation im Rahmen üblicher Kombinationstherapien
- als ergänzende Maßnahme bei einer Zytostatika- oder Strahlentherapie im Rahmen bestehender Schemata zur Kombinationstherapie, Palliativtherapie bzw. antiemetischen Therapie.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung**Dosierung**

Die Höhe der Dosierung ist abhängig von der Art und Schwere der Erkrankung und vom individuellen Ansprechen des Patienten.

Im Allgemeinen werden relativ hohe Initialdosen angewendet, die bei akuten schweren Verlaufsformen deutlich höher sein müssen als bei chronischen Erkrankungen.

Je nach klinischer Symptomatik und Ansprechverhalten kann unterschiedlich schnell auf eine möglichst niedrige Erhaltungsdosis reduziert werden.

Speziell bei chronischen Erkrankungen ist oft eine Langzeitbehandlung mit niedrigen Erhaltungsdosen erforderlich.

Als allgemeine Dosierungsempfehlungen für Methylprednisolon können gelten:

Anfangsdosen:

Für Erwachsene 12-160 mg täglich.

Für Kinder 0,8-1,5 mg/kg Körpergewicht, jedoch nicht mehr als 80 mg täglich.

Erhaltungsdosen:

Für Erwachsene 4-12 mg täglich, kurzzeitig bis 16 mg täglich (bei bestimmten Erkrankungen auch 1-2 mg täglich).

Für Kinder 2-4 mg täglich, kurzzeitig bis 8 mg täglich (bei bestimmten Erkrankungen auch 1-2 mg täglich).

Bei den einzelnen Indikationen gelten folgende Dosierungsempfehlungen:

• **Rheumatische Gelenkerkrankungen**

Initial 16-24 mg Methylprednisolon täglich, bei viszeraler Beteiligung auch bis 60 mg Methylprednisolon täglich. Anzustreben ist eine Erhaltungsdosis, die nicht über 6 mg Methylprednisolon täglich liegt.

• **Obstruktive Atemwegserkrankungen**

Initial 32-40 mg Methylprednisolon täglich, Dosisreduktion um 8 mg alle 4 Tage. Nach 3-4 Wochen Beendigung der Therapie, ggf. Umstellung auf inhalierbare Glukokortikoide. Gleichzeitig empfiehlt sich die Verabreichung von Bronchodilatoren.

Bei nicht ausreichendem Ansprechen schwerer Asthmaformen längerfristige Therapie mit der geringstmöglichen Dosis von 4-8 mg Methylprednisolon täglich.

Die Therapie sollte zirkadian erfolgen, eine alternierende Therapie ist meist nicht möglich. Bei starken nächtlichen und frühmorgendlichen Beschwerden kann die Tagesdosis auf $\frac{2}{3}$ morgens und $\frac{1}{3}$ abends (18.00 bis 20.00 Uhr) aufgeteilt werden.

• **Interstitielle Lungenerkrankungen****Akute Alveolitis:**

Initial 32-40 mg Methylprednisolon täglich für eine Woche (bei Bedarf auf 2 Gaben pro Tag verteilt), danach langsame Dosisreduktion mit Umstellung auf einmal tägliche Applikation.

Lungenfibrose:

Initial 24-32 mg Methylprednisolon täglich, ggf. in Kombination mit Azathioprin oder Penicillamin. Langsame Dosisreduktion auf individuelle Erhaltungsdosen von 4-8 mg Methylprednisolon täglich.

Sarkoidose:

Initial 32-40 mg Methylprednisolon täglich bis zum Wirkungseintritt, ggf. auf zwei Einzelgaben verteilt. Abbau der Therapie innerhalb von 4-6 Wochen, dabei Umstellung auf einmal tägliche Gabe. Chronische Formen der Stadien II und III benötigen eine Langzeittherapie mit Tagesdosen von 8-12 mg Methylprednisolon, wobei eine alternierende Gabe bevorzugt werden sollte.

Metypred 4/8/16 mg GALEN®

GALEN

• Pollinosis, Rhinitis allergica

Zusätzlich zu Antihistaminika und lokal wirksamen Prophylaktika und Antiallergika, wenn diese nicht ausreichend wirken oder die Gefahr der Beteiligung der mittleren und kleinen Atemwege besteht:

Kurzzeittherapie mit initial 16 mg Methylprednisolon täglich morgens für 4 Tage (nur in Einzelfällen initial höhere Dosis erforderlich). Dosisreduktion auf 8 mg Methylprednisolon täglich für weitere 4 Tage. Beendigung der Therapie nach 8 Tagen, bei nicht ausreichendem Ansprechen ggf. Fortsetzung der Behandlung für 1-2 Wochen mit 4-8 mg Methylprednisolon täglich.

• Hautkrankheiten

Je nach Schweregrad und Verlaufsform können initial 80-160 mg Methylprednisolon täglich indiziert sein. Die Dosisreduktion erfolgt schnell, so dass die Therapie im Allgemeinen nach 2-4 Wochen beendet werden kann. Nur in wenigen Fällen ist eine längerdauernde Therapie über Wochen und Monate notwendig.

• Autoimmunerkrankungen

Je nach Schweregrad und Organbeteiligung initial 40-160 mg Methylprednisolon täglich, dann langsame Reduzierung auf die Erhaltungsdosis, die u. U. über Jahre erforderlich ist. Bei akuten Verläufen kann initial eine hochdosierte Stoßtherapie notwendig sein.

• Blutkrankheiten

Autoimmunhämolytische Anämie:
Initial 80-160 mg Methylprednisolon täglich, nach Ansprechen der Therapie (meist innerhalb von 2 Wochen) langsamer Abbau auf die Erhaltungsdosis.

• Colitis ulcerosa und Morbus Crohn

Initial 40-80 mg Methylprednisolon täglich, dann langsamer Abbau der Dosis. Bei Colitis ulcerosa sollte die Therapie möglichst schnell beendet werden. Ist bei Morbus Crohn eine Langzeittherapie erforderlich, sollte die alternierende Gabe angestrebt werden.

• Substitutionstherapie bei Nebennierenrindeninsuffizienz

4-8 mg Methylprednisolon täglich, erforderlichenfalls zusammen mit einem Mineralokortikoid.

• Immunsuppression nach Transplantation im Rahmen üblicher Kombinationstherapien

Die Dosierung erfolgt gemäß dem verwendeten immunsuppressiven Protokoll. Die klinische Situation entscheidet über den völligen Dosisabbau oder die Notwendigkeit einer Erhaltungsdosis.

• Ergänzende Maßnahme bei einer Zytostatika- oder Strahlentherapie

im Rahmen bestehender Schemata zur Kombinationstherapie, palliativen bzw. antiemetischen Therapie

Die Dosierung erfolgt gemäß dem verwendeten Tumor-Protokoll bzw. antiemetischen Schema. Die klinische Situation entscheidet über den völligen Dosisabbau oder die Notwendigkeit einer Erhaltungsdosis.

Art der Anwendung

Die Tabletten werden zu oder nach dem Essen, vornehmlich nach dem Frühstück, unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit eingenommen.

Die Tagesdosis sollte in der Regel morgens (zwischen 6.00 und 8.00 Uhr) einmalig verabreicht werden (zirkadiane Therapie). Die Möglichkeit zur alternierenden Therapie (Einnahme einer Zwei-Tage-Dosis an jedem zweiten Tag morgens auf einmal) ist in Abhängigkeit vom Krankheitsbild und der individuellen Reaktion zu prüfen. Sobald ein befriedigendes Behandlungsergebnis erreicht ist, wird die Dosis bis zur erforderlich erachteten Erhaltungsdosis reduziert oder beendet.

Vorgehen beim Absetzen:

- Hohe und höchste Dosen über wenige Tage: sofort absetzen.
- Behandlung über 3-4 Wochen:
 - Tagesdosen über 12 mg Methylprednisolon: tägliche Reduktion um 4 mg.
 - Tagesdosen von 12 mg Methylprednisolon: Reduktion um 2 mg alle 2-3 Tage oder um 4 mg alle 4-6 Tage.
- Langzeittherapie mit Erhaltungsdosis:

Nach längerdauernder Behandlung, insbesondere mit vergleichsweise hohen Dosen, dürfen Metypred GALEN Tabletten nicht abrupt, sondern müssen ausschleichend abgesetzt werden. Reduktion der Dosis um 2 mg alle 2-3 Tage, in der letzten Woche Einnahme von 2 mg Methylprednisolon jeden 2. Tag. Gegebenenfalls Kontrolle des adrenalen Regelkreises.

Wahl der Darreichungsformen:

Methylprednisolon steht in Form von Tabletten zu 4, 8, 16 und 40 mg zur Verfügung. Bruchrillen (BR) und Kreuzbruchrillen (KBR) erlauben die jeweils erforderlichen unterschiedlichsten Einzeldosierungen:

Metypred 4 mg GALEN Tabletten (KBR): Einzeldosen von 1 mg, 2 mg, 3 mg und 4 mg
 Metypred 8 mg GALEN Tabletten (KBR): Einzeldosen von 2 mg, 4 mg, 6 mg und 8 mg
 Metypred 16 mg GALEN Tabletten (BR): Einzeldosen von 8 mg und 16 mg
 Metypred 40 mg GALEN Tabletten (3xBR): Einzeldosen von 10 mg, 20 mg, 30 mg und 40 mg.

4.3 Gegenanzeigen

Metypred GALEN ist kontraindiziert bei Überempfindlichkeit gegen Methylprednisolon, andere Glukokortikoide oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile. Für die kurzfristige Anwendung bei vitaler Indikation oder bei Substitutionstherapie gibt es sonst keine Kontraindikationen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bei schweren Infektionen dürfen Metypred GALEN Tabletten nur unter gleichzeitiger spezifischer antiinfektöser Therapie angewendet werden.

Bei einer gleichzeitigen Behandlung mit CYP3A-Inhibitoren einschließlich cobicistathaltiger Produkte ist mit einem erhöhten Risiko systemischer Nebenwirkungen zu rechnen. Die Kombination sollte vermieden werden, es sei denn, der Nutzen überwiegt das erhöhte Risiko systemischer Nebenwirkungen der Kortikosteroide; in diesem Fall sollten die Patienten im Hinblick auf systemische Kortikosteroidnebenwirkungen überwacht werden.

Eine Pharmakotherapie mit Metypred GALEN sollte nur unter strengster Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher gezielter antiinfektöser Therapie durchgeführt werden bei folgenden Erkrankungen:

- akute Virusinfektionen (z.B. Herpes zoster, Herpes simplex, Varizellen, Keratitis herpetica)
- HBsAg-positive chronisch-aktive Hepatitis
- ca. 8 Wochen vor bis 2 Wochen nach Schutzimpfungen mit Lebendimpfstoffen
- systemische Mykosen und Parasitosen (z.B. Amöben, Nematoden)
- Poliomyelitis
- Lymphadenitis nach BCG-Impfung
- akute und chronische bakterielle Infektionen
- bei Tuberkulose in der Anamnese (cave Reaktivierung!) Anwendung nur unter Tuberkulostatika-Schutz und sorgfältiger Überwachung.

Zusätzlich sollte eine Pharmakotherapie mit Metypred GALEN nur unter strenger Indikationsstellung und ggf. zusätzlicher spezifischer Therapie durchgeführt werden bei:

- Magen-Darm-Ulzera
- schwerer Osteoporose
- schwer einstellbarer Hypertonie
- schwer einstellbarem Diabetes mellitus
- psychiatrischen Erkrankungen (auch anamnestisch)
- Eng- und Weitwinkelglaukom
- Hornhautulcerationen und Hornhautverletzungen

Wegen der Gefahr einer Darmperforation mit Peritonitis darf Metypred GALEN nur bei zwingender Indikation und

unter entsprechender Überwachung angewendet werden bei:

- schwerer Colitis ulcerosa mit drohender Perforation, mit Abszessen oder eitrigen Entzündungen
- Divertikulitis
- Enteroanastomosen (unmittelbar postoperativ).

Die Zeichen einer peritonealen Reizung nach gastrointestinaler Perforation können bei Patienten, die hohe Dosen von Glukokortikoiden erhalten, fehlen.

Während der Anwendung von Metypred GALEN ist bei Diabetikern ein eventuell erhöhter Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika zu berücksichtigen und die Stoffwechseleinstellung muss regelmäßig kontrolliert werden.

Während der Behandlung mit Metypred GALEN ist bei Patienten mit Hypertonie eine regelmäßige Blutdruckkontrolle erforderlich.

Patienten mit schwerer Herzinsuffizienz sind sorgfältig zu überwachen, da die Gefahr einer Verschlechterung besteht.

Bei Kindern sollte die Indikation aufgrund der wachstumshemmenden Wirkung von Methylprednisolon streng gestellt und das Längenwachstum bei Metypred GALEN-Langzeittherapie regelmäßig kontrolliert werden.

Bei Behandlung einer Myasthenia gravis kann es initial zu einer Symptomverschlechterung, bis hin zu einer myasthenischen Krise, kommen, weshalb die Einstellung auf Kortikosteroide stationär erfolgen sollte. Die Therapie mit Metypred GALEN sollte einschleichend begonnen werden, insbesondere bei schwerer facio-pharyngealer Symptomatik und Minderung des Atemvolumens.

Die Behandlung mit Metypred GALEN kann die Symptomatik einer bestehenden oder sich entwickelnden Infektion verschleiern und somit die Diagnostik erschweren.

Eine Behandlung mit Glukokortikoiden kann durch Immunsuppression zu einem erhöhten Infektionsrisiko führen, auch durch solche Krankheitserreger, die ansonsten selten Infektionen verursachen (sog. opportunistische Keime).

Impfungen mit Totimpfstoffen sind grundsätzlich möglich. Es ist jedoch zu beachten, dass die Immunreaktion und damit der Imperfolg bei höheren Dosierungen der Kortikoide beeinträchtigt werden kann. Daher wird bei Patienten unter einer Erhaltungstherapie mit höherer Dosierung (ausgenommen bei Substitutionstherapie) eine Impfung nicht empfohlen.

Bei einer langdauernden Therapie mit Metypred GALEN sind regelmäßige ärztliche Kontrollen (einschließlich

augenärztlicher Kontrollen in dreimonatigen Abständen) angezeigt. Bei vergleichsweise hohen Dosen ist auf eine ausreichende Kaliumzufuhr und auf Natriumrestriktion zu achten und der Serum-Kalium-Spiegel zu überwachen.

Kommt es während der Behandlung mit Metypred GALEN zu besonderen körperlichen Stresssituationen (Unfall, Operation, Geburt etc.) kann eine vorübergehende Dosiserhöhung erforderlich werden. Wegen der möglichen Gefährdung in Stresssituationen sollte für den Patienten bei länger dauernder Therapie bzw. Substitutionstherapie ein Notfall-Ausweis ausgestellt werden.

Abhängig von Dauer und Dosierung der Behandlung muss mit einem negativen Einfluss auf den Calciumstoffwechsel gerechnet werden, so dass eine Osteoporose-Prophylaxe zu empfehlen ist. Dies gilt vor allem bei gleichzeitig bestehenden Risikofaktoren wie familiärer Veranlagung, höherem Lebensalter, nach der Menopause, ungenügender Eiweiß- und Calciumzufuhr, starkem Rauchen, übermäßigem Alkoholgenuß sowie Mangel an körperlicher Aktivität. Die Vorbeugung besteht in ausreichender Calcium- und Vitamin-D-Zufuhr sowie körperlicher Aktivität. Bei bereits bestehender Osteoporose sollte zusätzlich eine medikamentöse Therapie erwogen werden.

Bei Beendigung oder gegebenenfalls Abbruch einer Langzeitgabe ist an folgende Risiken zu denken:

Exazerbation bzw. Rezidiv der Grundkrankheit, akute NNR-Insuffizienz (insbesondere in Stresssituationen, z.B. während Infektionen, nach Unfällen, bei verstärkter körperlicher Belastung), Kortison-Entzugssyndrom.

Spezielle Viruserkrankungen (Windpocken, Masern) können bei Patienten, die mit Glukokortikoiden behandelt werden, besonders schwer, manchmal auch lebensbedrohlich verlaufen. Insbesondere gefährdet sind immunsupprimierte Kinder und Personen ohne bisherige Windpocken- oder Maserninfektion. Wenn diese Personen während einer Behandlung mit Metypred GALEN Kontakt zu Personen haben, die an Masern, Windpocken oder Herpes Zoster erkrankt sind, sollte gegebenenfalls eine vorbeugende Behandlung eingeleitet werden.

Bei Hypothyreose oder bei Leberzirrhose können vergleichsweise niedrige Dosierungen ausreichen bzw. kann eine Dosisreduktion erforderlich sein und es sollte eine sorgfältige Überwachung erfolgen.

Ein Auftreten von Thrombose einschließlich venöser Thromboembolie unter Kortikosteroiden wurde berichtet. Daher sollten Kortikosteroide bei Patienten, die an thromboembolischen

Erkrankungen leiden oder für solche anfällig sind, mit Vorsicht angewendet werden.

Sehstörung:

Bei der systemischen und topischen Anwendung von Kortikosteroiden können Sehstörungen auftreten. Wenn ein Patient mit Symptomen wie verschwommenem Sehen oder anderen Sehstörungen vorstellig wird, sollte eine Überweisung des Patienten an einen Augenarzt zur Bewertung möglicher Ursachen in Erwägung gezogen werden; diese umfassen unter anderem Katarakt, Glaukom oder seltene Erkrankungen, wie z.B. zentrale seröse Chorioretinopathie (CSC), die nach der Anwendung systemischer oder topischer Kortikosteroide gemeldet wurden.

Hepatobiliäre Wirkungen:

Selten wurden Leber- und Gallenerkrankungen berichtet, diese waren in den meisten Fällen nach Absetzen der Behandlung reversibel. Daher besteht die Notwendigkeit einer geeigneten Überwachung.

Bei Patienten mit Hyperthyreose und Methylprednisolon-induzierter Hypokaliämie kann thyreotoxische periodische Paralyse (TPP) auftreten.

Bei mit Methylprednisolon behandelten Patienten, die Anzeichen oder Symptome von Muskelschwäche aufweisen, insbesondere bei Patienten mit Hyperthyreose, ist TPP in Betracht zu ziehen.

Besteht der Verdacht auf TPP, müssen die Kaliumspiegel im Blut umgehend überwacht und eine geeignete Behandlung eingeleitet werden, um sicherzustellen, dass sich die Kaliumspiegel im Blut wieder normalisieren.

Die Anwendung von Metypred GALEN kann bei Dopingkontrollen zu positiven Ergebnissen führen.

Die gesundheitlichen Folgen der Anwendung von Metypred GALEN als Dopingmittel können nicht abgesehen werden, schwerwiegende Gesundheitsgefährdungen sind nicht auszuschließen.

Metypred GALEN enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Metypred 4 mg/8 mg/16 mg GALEN nicht einnehmen.

Metypred GALEN enthält Natrium.

Metypred GALEN enthält weniger als 1 mmol (23 mg) Natrium pro Tablette, d.h., es ist nahezu »natriumfrei«.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Arzneimittel, die CYP3A4 inhibieren, wie Ketoconazol, Itraconazol und cobicistathaltige Produkte: Die Kortikoidwirkung kann verstärkt werden (s.a. Abschnitt 4.4).

Metypred 4/8/16 mg GALEN®

GALEN

Diltiazem:

Inhibition des Metabolismus von Methylprednisolon (CYP3A4) und des P-Glycoproteins. Der Patient sollte bei Behandlungsbeginn mit Methylprednisolon überwacht werden. Eine Dosisanpassung von Methylprednisolon kann erforderlich sein.

Estrogene**(z. B. Ovulationshemmer):**

Die Kortikoidwirkung kann verstärkt werden.

Arzneimittel, die CYP3A4 induzieren, wie Rifampicin, Phenytoin, Carbamazepin, Barbiturate und Primidon:

Die Kortikoidwirkung kann vermindert werden.

Ephedrin:

Der Metabolismus von Glukokortikoiden kann beschleunigt und hierdurch deren Wirksamkeit abgeschwächt werden.

Antazida:

Aluminiumhydroxidhaltige Antazida reduzieren die Bioverfügbarkeit von Prednison. Entsprechende Untersuchungen für Methylprednisolon liegen nicht vor. Wechselwirkungen können somit nicht sicher ausgeschlossen werden. Es wird empfohlen, die Arzneimittel mit einem zeitlichen Abstand von ca. 2 Stunden einzunehmen.

Herzglykoside:

Die Glykosidwirkung kann durch Kaliummangel verstärkt werden.

Saluretika/Laxanzien:

Die Kaliumausscheidung kann erhöht werden.

Nicht depolarisierende Muskelrelaxanzien:

Die Muskelrelaxation kann länger anhalten (siehe auch Abschnitt 4.8).

Antidiabetika:

Die blutzuckersenkende Wirkung kann vermindert werden.

Cumarinderivate:

Die Antikoagulanzenwirkung kann abgeschwächt werden.

Praziquantel:

Durch Kortikosteroide ist ein Abfall der Praziquantel-Konzentration im Blut möglich.

Somatropin:

Die Wirkung von Somatropin kann vermindert werden.

Protirelin:

Der TSH-Anstieg nach Gabe von Protirelin kann reduziert sein.

Nicht steroidale Antiphlogistika/Antirheumatika, Salicylate und Indometacin:

Die Gefahr von gastrointestinalen Ulzerationen und Blutungen kann erhöht werden.

Atropin, andere Anticholinergika:

Zusätzliche Augeninnendrucksteigerungen bei gleichzeitiger Anwendung

mit Metypred GALEN Tabletten sind möglich.

Chloroquin, Hydroxychloroquin, Mefloquin:

Es besteht ein erhöhtes Risiko des Auftretens von Myopathien, Kardiomyopathien.

Ciclosporin:

Die Blutspiegel von Ciclosporin können erhöht werden: Es besteht eine erhöhte Gefahr zerebraler Krampfanfälle.

ACE-Hemmstoffe:

Erhöhtes Risiko des Auftretens von Blutbildveränderungen.

Einfluss auf Untersuchungsmethoden:

Hautreaktionen auf Allergietests können unterdrückt werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit:Schwangerschaft

Während der Schwangerschaft soll eine Behandlung nur nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung erfolgen.

Die Erfahrungen über die Sicherheit einer Anwendung von Methylprednisolon in der Schwangerschaft beim Menschen sind unzureichend.

Stillzeit

Glukokortikoide gehen in geringen Mengen in die Muttermilch über. Die Belastung des Säuglings wird dabei in der Regel weniger als 1/100 der systemisch bei der stillenden Mutter zur Verfügung stehenden Dosis betragen. Vorsorglich sollte trotzdem bei Anwendung höherer Dosen oder bei einer Langzeitbehandlung abgestellt werden.

Fertilität

Bei einer Langzeitbehandlung mit Glukokortikoiden während der Schwangerschaft sind Wachstumsstörungen des Feten nicht auszuschließen. Methylprednisolon führte im Tierexperiment zur Ausbildung von Gaumenspalten (siehe 5.3). Ein erhöhtes Risiko für orale Spaltbildungen bei menschlichen Feten durch die Gabe von Glukokortikoiden während des ersten Trimenons wird diskutiert. Werden Glukokortikoide am Ende der Schwangerschaft gegeben, besteht für den Fetus die Gefahr einer Atrophie der Nebennierenrinde, die eine ausschleichende Substitutionsbehandlung des Neugeborenen erforderlich machen kann.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Unter Behandlung mit Metypred GALEN Tabletten kann durch bestimmte unerwünschte Wirkungen, wie z.B. Verminderung der Sehschärfe (infolge Linsentrübung oder Erhöhung des Augeninnendruckes), Schwindel oder Kopfschmerzen, in seltenen Fällen die Fähigkeit z.B. zur aktiven Teilnahme

am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt sein.

4.8 Nebenwirkungen

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig	≥ 1/10
Häufig	≥ 1/100 bis < 1/10
Gelegentlich	≥ 1/1.000 bis < 1/100
Selten	≥ 1/10.000 bis < 1/1.000
Sehr selten	< 1/10.000
Nicht bekannt	Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar

Die im Folgenden aufgeführten Nebenwirkungen sind ohne Häufigkeitsangaben aufgeführt, das heißt: Die Häufigkeit konnte anhand der Daten nicht berechnet werden.

Hormonersatztherapie:

Geringes Nebenwirkungsrisiko bei Beachtung der empfohlenen Dosierungen.

Pharmakotherapie:

In Abhängigkeit von Therapiedauer und Dosis können folgende Nebenwirkungen auftreten:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems:

Lymphopenie, Eosinopenie, Polyglobulie, Thrombozytose, Leukozytose

Erkrankungen des Immunsystems:

Schwächung der Immunabwehr mit Erhöhung des Infektionsrisikos (bestimmte virusbedingte Erkrankungen (z.B. Varizellen, Herpes simplex oder – während der virämischen Phase – Herpes zoster) können einen schweren, manchmal auch lebensbedrohlichen Verlauf nehmen), Maskierung von Infektionen, Exazerbation latenter Infektionen, allergische Reaktionen.

Endokrine Erkrankungen:

Adrenale Suppression oder Atrophie und Induktion eines Cushing-Syndroms (typische Symptome Vollmondgesicht, Stammfettsucht und Plethora), Wachstumshemmung bei Kindern, Störungen der Sexualhormonsekretion (Amenorrhoe, Hirsutismus, Impotenz).

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen:

Reversible epikardiale oder mediastinale Lipomatosen. Natriumretention mit Ödembildung, vermehrte Kaliumausscheidung mit möglicher Hypokaliämie (cave: Rhythmusstörungen), verminderte Glucosetoleranz, Diabetes mellitus, Hypercholesterinämie und Hypertriglyceridämie, verstärkter Eiweißabbau. Nicht bekannt: epidurale Lipomatose

Psychiatrische Erkrankungen:

Schwere Depressionen, Gereiztheit, Persönlichkeitsänderungen, Stimmungsschwankungen, Euphorie, Antriebs- und Appetitsteigerung, Psychosen, Schlafstörungen.

Erkrankungen des Nervensystems:

Pseudotumor cerebri (insbesondere bei Kindern), Manifestation einer latenten Epilepsie und Erhöhung der Anfallsbereitschaft bei manifester Epilepsie, Schwindel, Kopfschmerzen.

Augenerkrankungen:

Katarakt, insbesondere mit hinterer subcapsulärer Trübung, Glaukom, Verschlechterung der Symptome bei Hornhautulcus, Begünstigung viraler, fungaler und bakterieller Entzündungen am Auge.

Nicht bekannt: verschwommenes Sehen (siehe auch Abschnitt 4.4), Chorio-retinopathie

Herzkrankungen:

Progression der Stauungslunge bei Linksherzinsuffizienz.

Gefäßerkrankungen:

Hypertonie, Erhöhung des Arteriosklerose- und Thromboserisikos, Vaskulitis (auch als Entzugssyndrom nach Langzeittherapie).

Nicht bekannt: thrombotische Ereignisse

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts:

Magen-Darm-Ulzera mit der Gefahr einer Perforation (mit z.B. Peritonitis), gastrointestinale Blutungen, Pankreatitis, Oberbauchbeschwerden.

Leber- und Gallenerkrankungen:

Erhöhung von Leberenzymen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes:

Striae rubrae, Atrophie, Teleangiektasien, erhöhte Kapillarfragilität, Petechien, flächige Hautblutungen, Ekchymosen, Hypertrichose, Steroidakne, verzögerte Wundheilung, rosazea-artige (periorale) Dermatitis, Änderungen der Hautpigmentierung, Überempfindlichkeitsreaktionen, z.B. Arzneimittellexanthem.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen:

Muskelatrophie und -schwäche, bei Myasthenia gravis reversible Zunahme der Muskelschwäche bis hin zur myasthenischen Krise, Auslösung einer akuten Myopathie bei zusätzlicher Anwendung von nicht depolarisierenden Muskelrelaxanzien (siehe auch Abschnitt 4.5), Osteoporose (dosisabhängig, auch bei nur kurzzeitiger Anwendung möglich), in schweren Fällen mit der Gefahr von Knochenbrüchen, aseptische Knochennekrosen (Kopf des Oberarm- und Oberschenkelknochens), Sehnenruptur.

Hinweis:

Bei zu rascher Dosisreduktion nach langdauernder Behandlung kann es zu Beschwerden wie Muskel- und Gelenkschmerzen kommen.

Untersuchungen:

Gewichtszunahme

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Akute Intoxikationen mit Methylprednisolon sind nicht bekannt. Bei Überdosierungen ist mit verstärkten Nebenwirkungen (s. Abschnitt 4.8) insbesondere auf Endokriniem, Stoffwechsel und Elektrolythaushalt zu rechnen. Ein Antidot für Metypred GALEN ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Glukokortikoide

ATC-Code: H02AB04

Methylprednisolon ist ein nichtfluoriertes Glucocorticoid zur systemischen Therapie.

Methylprednisolon beeinflusst dosisabhängig den Stoffwechsel fast aller Gewebe. Im physiologischen Bereich ist diese Wirkung lebensnotwendig zur Aufrechterhaltung der Homöostase des Organismus in Ruhe und unter Belastung sowie zur Regulation von Aktivitäten des Immunsystems.

Bei Ausfall oder Insuffizienz der Nebennierenrinde kann Methylprednisolon das endogene Hydrocortison ersetzen. Es beeinflusst dabei im metabolischen Gleichgewicht den Kohlenhydrat-, Eiweiß- und Fettstoffwechsel. Dosiswirkungsbezogen entsprechen dabei 8 mg Methylprednisolon 40 mg Hydrocortison. Wegen der praktisch fehlenden mineralotropen Wirkung von Methylprednisolon muss jedoch in der Substitutionstherapie bei Ausfall der NNR-Funktion zusätzlich ein Mineralokortikoid gegeben werden.

Beim adrenogenitalen Syndrom ersetzt Methylprednisolon das durch Enzymdefekt fehlende Cortisol und hemmt die überhöhte Bildung von Corticotrophin in der Hypophyse sowie von Androgenen in der NNR. Wenn der Enzymdefekt auch die Synthese von Mineralokortikoid betrifft, muss dieses zusätzlich substituiert werden.

In höheren als den zur Substitution erforderlichen Dosen wirkt Methylpred-

nisolon rasch antiphlogistisch (antiexsudativ und antiproliferativ) und verzögert immunsuppressiv. Es hemmt hierbei die Chemotaxis und Aktivität von Zellen des Immunsystems sowie die Freisetzung und Wirkung von Mediatoren der Entzündungs- und Immunreaktionen, z.B. von lysosomalen Enzymen, Prostaglandinen und Leukotrienen. Bei Bronchialobstruktion wird die Wirkung bronchialerweiternder Betamimetika verstärkt (permissiver Effekt).

Längerdauernde Therapie mit hohen Dosen führt zur Involution des Immunsystems und der NNR.

Der bei Hydrocortison deutlich vorhandene beim Prednisolon noch nachweisbare mineralotrope Effekt besteht bei Methylprednisolon praktisch nicht mehr, so dass die Serumelektrolyte auch unter hohen Dosen von Metypred GALEN nahezu konstant und im Normbereich bleiben.

Die Wirkung von Methylprednisolon bei Atemwegsobstruktion beruht im Wesentlichen auf der Hemmung entzündlicher Prozesse, Unterdrückung oder Verhinderung eines Schleimhautödems, Hemmung der Bronchialkonstriktion, Hemmung bzw. Einschränkung der Schleimproduktion sowie Herabsetzung der Schleimviskosität.

Diesen Wirkungen liegen folgende Mechanismen zugrunde:

Gefäßabdichtung und Membranstabilisierung, Normalisierung von durch Dauergebrauch verminderter Ansprechbarkeit der Bronchialmuskulatur auf β_2 -Sympathomimetika, Dämpfung der Typ-I-Reaktion ab der 2. Therapiewoche.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Nach Einnahme von Metypred GALEN werden maximale Serumkonzentrationen von Methylprednisolon innerhalb von 1½ Stunden erreicht, die Serumhalbwertszeit beträgt etwa 2-3 Stunden. Dosisunabhängig werden 77% an Eiweiß gebunden, und zwar nur an Albumin, nicht an Transkortin.

Methylprednisolon wird hauptsächlich in der Leber metabolisiert, weniger als 10% der applizierten Dosis werden unverändert ausgeschieden. Die Metaboliten (11-Keto- und 20-Hydroxy-Verbindungen) sind hormonell inaktiv und werden vorwiegend renal eliminiert.

Innerhalb von 10 Std. erscheinen etwa 85% der applizierten Dosis im Urin, etwa 10% in den Fäzes. Bei eingeschränkter Nierenfunktion ist die Metabolisierung von Methylprednisolon nicht beeinträchtigt, eine Dosisanpassung ist daher nicht erforderlich.

Die Wirkdauer ist länger als die Verweilzeit im Serum, sie beträgt im mittleren Dosisbereich 12 bis 36 Stunden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**a) Akute Toxizität**

Die akute orale Toxizität an der Ratte (LD_{50}) ist größer als 4 g/kg Körperge-

Metypred 4/8/16 mg GALEN®

GALEN

wicht. Als maximale orale Tagesdosis für den Menschen werden 80 bis 160 mg (ca. 1,3-2,6 mg/kg Körpergewicht und Tag) angegeben.

b) Chronische Toxizität

In den Tierexperimenten wurden als Ausdruck der pharmakodynamischen Wirkungen Polyzythämie, Lymphopenie, Thymus- und Nebennierenrindenatrophie sowie eine vermehrte Glykogenspeicherung in der Leber festgestellt.

Nach chronischer Behandlung mit hohen Dosen (3 und 10 mg/kg Körpergewicht) kommt es zusätzlich zu geschwächter Infektionsabwehr, verminderter Aktivität des Knochenmarks, Atrophie der Skelettmuskulatur, Beeinflussung der Hoden- und Ovargewichte (Hund: Hodengewichte erniedrigt; Ratte: Hoden- und Ovargewichte erhöht) sowie Erniedrigung der Prostata (Hund) und Samenblasengewichte (Ratte), Polydipsie, Diarrhoe und genereller Verschlechterung des Allgemeinzustandes.

c) Mutagenes und tumorerzeugendes Potential

Methylprednisolon wurde keiner ausführlichen Mutagenitätsuntersuchung unterzogen. Der AMES-Test verlief negativ. Langzeitstudien am Tier auf eine tumorerzeugende Wirkung von Methylprednisolon liegen nicht vor.

d) Reproduktionstoxizität

Methylprednisolon ruft im Tierexperiment bei Mäusen Gaumenspalten hervor. Ratten und Kaninchen erwiesen sich als resistent gegen diese Schädigungen.

Glukokortikoide rufen im Tierversuch intrauterine Wachstumsstörungen hervor. Bei Langzeittherapie während der Schwangerschaft sind vergleichbare Wirkungen beim Menschen nicht auszuschließen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile:

Metypred 4 mg/8 mg GALEN:

Lactose-Monohydrat, Kartoffelstärke, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

Metypred 16 mg GALEN:

Lactose-Monohydrat, Mikrokristalline Cellulose, Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.), Hochdisperses Siliciumdioxid, Magnesiumstearat (Ph.Eur.).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Die Dauer der Haltbarkeit beträgt 3 Jahre.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 25 °C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterstreifen aus PVC/PVDC- und Alu-Folie

Metypred 4 mg GALEN

Packungen mit 10, 20 (N1), 50 (N2) und 100 (N3) Tabletten.

Metypred 8 mg GALEN und Metypred 16 mg GALEN

Packungen mit 10, 20 (N1), 30, 50 (N2) und 100 (N3) Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. INHABER DER ZULASSUNG

GALENpharma GmbH
Wittland 13, 24109 Kiel
Postfach 3764, 24036 Kiel

8. ZULASSUNGSNUMMER

32485.00.00/32485.01.00/32485.02.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

04.11.1996/23.11.2005

10. STAND DER INFORMATION

September 2024

11. VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig